

**実験的くる病白鼠, 家兎, 仔犬並びにくる病児に対する性ホルモン投与の影響 第一報 実験的くる病白鼠, 家兎, 仔犬並びにくる病児に性ホルモンを投与した場合の血漿電解質代謝 第二報 実験的くる病白鼠のカルシウム吸収及び尿中カルシウム排泄に及ぼす性ホルモン投与の影響**

著者	高木 寛
号	7
発行年	1959
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/17519">http://hdl.handle.net/10097/17519</a>

氏 名 高 木 ひろし

授 与 学 位 医 学 博 士

学 位 授 与 年 月 日 昭和 34 年 3 月 25 日

学位授与の根拠法規 学位規則第 5 条第 1 項

研究科，専攻の名称 東北大学大学院医学研究科

学 位 論 文 題 目 実験的くる病白鼠，家兎，仔犬並びにくる病児  
に対する性ホルモン投与の影響

第一報 実験的くる病白鼠，家兎，仔犬並びにくる病児  
に性ホルモンを投与した場合の血漿電解質代謝

第二報 実験的くる病白鼠のカルシウム吸収及び尿中カル  
シウム排泄に及ぼす性ホルモン投与の影響

指 導 教 官 東北大学教授 佐 野 保

論 文 審 査 委 員 東北大学教授 佐 野 保

東北大学教授 鳥 飼 竜 生

東北大学教授 飯 野 三 郎

# 論文内容要旨

## 第一報 実験的くる病白鼠，家兎，仔犬並びにくる病児に性ホルモンを投与した場合の血漿電解質代謝

くる病と内分泌に関する研究報告は比較的少い。私の属する教室に於ては、こゝ数年来、くる病と内分泌との関連性について研究を行い、両者の密接な関係が次第に明らかになりつゝある。例えば副腎皮質ホルモンの一つである、コルチゾンのくる病治効作用が実証せられ、この事は昭和33年4月佐野教授が第61回日本小児科学会総会に報告された。私達はその後ひき続いて、くる病と内分泌研究の一環としてコルチゾンと類似の化学構造を有する性ホルモンのくる病に及ぼす影響を研究するために、実験的くる病白鼠及び家兎にくる病食餌を与え、暗室内にて飼育し、栄養正調性くる病（以下栄正恂と略す）及び栄養失調性くる病（以下栄失恂と略す）に罹患せしめた後、性ホルモン：男性ホルモン（以下男性ホと略す）Testosterone 1日1mg、女性ホルモン（以下女性ホと略す）Estradiol 1日0.1mgを夫々、四週間毎日筋注し、投与前及び投与後、各週毎に骨X線所見及び血液生化学的検査を行つた。そして性ホルモンがくる病に如何に影響するかを検討した所、男性ホには少しもくる病治効作用を認めなかつたが、女性ホは明らかにくる病治効作用を有し、特に栄正恂白鼠は投与3週後完全にくる病の治癒する事がX線所見及び骨組織学的所見により実証せられた。この骨組織学的所見は後日共同研究者江尻によつて詳細に報告せられる予定である。私は本研究の生化学的方面を担当し、之等くる病白鼠及び家兎に性ホルモンが投与された時の血漿電解質及びアルカリ性フォスファターゼ（以下Al-ptと略す）値の変動を追求し、更にくる病仔犬及びくる病児にも女性ホを投与して、その効果並びに血漿電解質及びAl-pt値の変動を追ひ、新知見を得たので報告する。

### A) 性ホルモン投与のくる病白鼠及びその血漿電解質に及ぼす影響

#### 1. 実験方法

体重30g~40gの白鼠48匹にくる病食餌を与え、暗室内にて飼育すると約3~4週間にてくる病に罹患する。このくる病を食餌により栄正恂と栄失恂とを作り、夫々に、ホルモン投与を行わない対照群、及び男性ホ並びに女性ホ投与群を作つた。之を表示すると第1表の如くである。

第1表 くる病白鼠実験計画表

くる病別		栄 正 恂			栄 失 恂		
性ホルモン 投与別		対非 照注 群射	男注 性射 ホ群	女注 性射 ホ群	対非 照注 群射	男注 性射 ホ群	女注 性射 ホ群
白 鼠 数	計	8	8	8	8	8	8
	第1週	8	8	8	8	8	8
	第2週	6	6	6	6	6	6
	第3週	4	4	4	4	4	4
	第4週	2	2	2	2	2	2

男性ホ投与群は Testosterone 1日1mg、女性ホ投与群は Estradiol 1日0.1mgを、夫々毎日4週間に亘り筋注して、毎週骨X線撮影と共に各群二匹づつ、採血して致死せしめ、その血液より血漿電解質及びAl-pt値の測定を行つた。

測定方法：血漿Na及びKは焰光光度法、ClはSchales & Schales法、Caは柳沢氏法、無機磷（以下Pと略す）はTausky法、総蛋白質は日立製蛋白計、Al-ptはBessey法によつて夫々測定した。

#### 2. 実験成績

##### (I) 一般状態、体重所見、骨X線所見並びに骨組織学的所見

対照群、男性ホ投与群は栄正恂、栄失恂とも一般状態は良く、体重増加も順調であつた。女性ホ投与群は栄正恂、栄失恂とも元氣なく、体重増加は前二者より劣る様に思われた。骨X線所見

及び骨組織学的所見を見るに、対照群及び男性ホ投与群は栄正恂、栄失恂とも実験終了の4週後まで全く、くる病の治癒を見出せなかつたが、栄正恂女性ホ投与群は投与2週後より治癒傾向が現われ、4週後にて完全に治癒した。栄失恂女性ホ投与群は栄正恂に比し効果劣り、軽度の治癒傾向が見られたに過ぎなかつた。

## (2) 血液生化学的所見

Ca：対照群に比べて男性ホ及び女性ホ投与群の血漿 Ca 値は何れも正常値範囲内にあつて、性ホルモン投与による Ca の変動は観察されなかつた。

P：くる病変が著明になると総て血漿 P は 3 mg/dl 前後に低下した。然るに栄正恂に女性ホを投与すると4週後にはくる病は完全に治癒しているにも拘らず血漿 P は尚 3 mg/dl 前後の低値に止まつて居た。

Al-Pt：くる病に罹患すると Al-Pt は 10 B.U. 以上に上昇する。この値は対照群、栄正恂及び栄失恂男性ホ投与群では第4週まで高値を示し、低下を示さなかつた。然るに栄正恂女性ホ投与群は治癒傾向が明かな第三週後より低下し始め、第4週後には正常値範囲内にまで下降した。所が栄失恂女性ホ投与群はくる病所見も改善せず4週後まで高値を示した。

対照群、栄正恂及び栄失恂の各群の血漿 Na, K, Cl は性ホルモン投与による大きな変動を示さなかつた。

## B) 性ホルモン投与の実験的くる病家兎及びその血漿電解質に及ぼす影響

### 1. 実験方法

体重 390~480 g の幼若家兎を、くる病食餌を以て飼育し、約4週間すると栄正恂及び栄失恂になる。そこで両群を対照群、男性ホ及び女性ホ投与群に分ちて実験に供した。男性ホ投与群は Testosterone 1 日 1 mg を、女性ホ投与群は Estradiol 1 日 0.1 mg を夫々4週間、毎日筋注し、投与前及び投与後各週毎に骨X線撮影を行い、くる病変化を観察し、更に採血を行つた。血漿の各種電解質及び Al-Pt 値は白鼠の場合と同じ測定法に拠つた。

### 2. 実験成績

#### (1) 骨 X 線所見

栄正恂家兎の女性ホ投与群に於てのみ、投与第4週後骨X線所見上くる病の治癒を証明した。然し栄失恂家兎女性ホ投与群にはくる病治癒状態は見られなかつた。又対照群及び男性ホ投与群に於てもくる病の治癒は見られなかつた。

#### (2) 血液生化学的所見

Ca：対照群の血漿 Ca 値は 12 mg/dl 前後にて正常家兎と同じである。栄正恂及び栄失恂家兎の血漿 Ca 値は性ホルモン投与前及び後略 11~13 mg/dl にて正常値範囲内にある。

P：対照群は総て血漿 P の低下即ち 2 mg/dl 前後を示している。然るに女性ホを投与してくる病変の改善を来した栄正恂家兎に於ても尚血漿 P は著明な減少を示し、増加の傾向を現わさなかつた。

Al-Pt：対照群は著しいくる病所見を示し、その血漿 Al-Pt は平均 18 B.U. の高値を保つて居る。栄正恂家兎に女性ホを投与すると 3~4 週間にてくる病の治癒が起る。この時 Al-Pt は著しく減少して正常値に近づく。栄失恂群に対する女性ホのくる病治癒効果は栄正恂に比べて頗る不良である。投与三週目に Al-Pt の減少傾向認められるがくる病は治癒しなかつた。

Na, K, Cl, 総蛋白質等については性ホルモン投与により有意の変動を見ず、略正常範囲内にあつた。

## C) 女性ホルモン投与のくる病仔犬血漿電解質に及ぼす影響

### 1. 実験方法

生後1ヶ月体重1 kg 前後の仔犬2頭をくる病食餌を与えて暗室にて飼育し、約2~3ヶ月後、

榮正尙及び榮失尙に罹患せしめた、之に女性ホ Estradiol 1 日 0.1 mg づつ、3 週間筋注し、1 週間毎に骨 X 線所見及び血漿電解質代謝を検討した。

## 2. 実 験 成 績

### (1) 骨 X 線 所 見

極めて高度のくる病性変化を示した犬に女性ホを投与すると榮正犬は 3 週後、軽度の治癒傾向を示し、榮失尙犬は効果を示さなかつた。

### (2) 血液生化学的所見

Ca：榮正尙、榮失尙共女性ホ投与により殆んど変化を示さない。

P：くる病罹患時には血漿 P は 4.1~4.3 mg/dl に下つて居たが榮正尙、榮失尙の何れも女性ホ投与後むしろ、減少して 1.8~2.6 mg/dl となつた。

Al-Pt：著明なくる病変化を伴つた榮正尙の Al-Pt は高く 31.7 B.U. を示し、女性ホ投与後急に減少したが尚 16.4 B.U. を示した。榮失尙は始めより、余り高値を示さず、投与の影響もなかつた。

Na：投与前正常範囲にあり、女性ホ投与後榮正尙は稍々上昇した。

Cl：影響がなかつた。

K：榮正尙、榮失尙共正常より稍々高く、ホルモン投与により影響を見なかつた。

## D) 女性ホルモン投与のくる病児及びその血清電解質に及ぼす影響

### 1. 実 験 方 法

以上の成績から女性ホ Estradiol は白鼠、家兎及び仔犬のくる病に対して治癒効果を有する事が実証されたので、更にくる病児に応用し、その効果と血清電解質代謝を研究した。昭和 33 年東北大学医学部小児科教室に入院し、骨 X 線所見及び血液生化学的所見より、くる病と確診した二例 (No. 1. 1 才 9 ヶ月♂、及び No. 2. 2 才♂) に Estradiol を 1 日 0.1 mg づつ、3 週間投与し、毎週骨 X 線撮影並びに血液生化学的検索を行つてその経過を追求した。

### 2. 実 験 成 績

#### (1) 骨 X 線 所 見

No. 1 は投与 3 週後著明にくる病の治癒が見られた。No. 2 は 3 週後くる病の軽快を示した。

#### (2) 血液生化学的所見

Ca：両児とも血清 Ca は概ね正常範囲にあり、投与による有意の変動はなかつた。

P：くる病罹患時 P は低く 3.5~4.5 mg/dl であつた。女性ホ投与後くる病の軽快に従つて次第に上昇して正常値に近づいた。

Al-Pt：投与前稍々高値を示し、女性ホ投与後くる病の治癒と共に No. 1 は著明に減少し、No. 2 は減少の傾向を示した。

Na 及び Cl：両児共略正常範囲にあつた。

K：両児共投与前に比し、投与後一時低下の傾向にあつた。

総蛋白質：両児共投与前少しく低値を示したが投与と共に稍々減少の傾向にあつた。

## 総 括 並 び に 考 按

以上の成績を要約すると男性ホはくる病治効作用を有せず、且つ血漿電解質代謝も略々正常である。然るに女性ホは特に榮正尙白鼠、家兎及びくる病児に於て明らかな、くる病治効作用を示した。一般にビタミン D (以下 D と略す) 投与によつてくる病は治癒し、血清の低下した P は正常化して高くなる。又、師はくる病白鼠の自然治癒時は D 投与と同様、血清 P の上昇を報告した。私達が行つたくる病家兎の飢餓によるくる病治癒実験にて血清 Ca の著減、P 値の上昇が明らかに認められた。女性ホの治効作用は上述の D、或いは自然治癒又は飢餓によるくる病治癒機転とは異なる様に思われる。

最近私達はコーチゾンのくる病治効作用について報告し、くる病家兎、犬、及びくる病児にコーチゾン投与を行い、くる病治癒時の血清電解質の変動を D 投与の場合と比較検討した。即ち、血清 Ca は D 及びコーチゾン投与によつて、栄正恉に於て上昇し、栄失恉にては D により明らかに上昇したがコーチゾン投与例の上昇は著明でなかつた。又くる病のために低下した血清 P は D 投与によつて上昇して正常値に近づいたがコーチゾン投与によつては上昇を見なかつた。然もくる病所見は著明に改善している。このコーチゾン投与による血清 P の低値のまゝである事と女性ホ投与時の P の低値のまゝである事はよく似ている。Al-Pt 値は栄正恉、栄失恉とも D 及びコーチゾン投与によつて著明に減少したが、コーチゾン投与例は D 投与例に比し、かなり急速に且つ著明に減少して正常値に近づいた。

以上の成績から、女性ホ投与によるくる病治癒とコーチゾン投与によるくる病治癒の際の血清電解質の変動を比較すると類似の点が甚だ少くない。女性ホ投与によるくる病治癒機転は D 投与の場合とは異なり、むしろコーチゾンに類似している様に考えられる。

## 第二報 実験的くる病白鼠のカルシウム吸収及び尿中カルシウム排泄に及ぼす性ホルモン投与の影響

私は第一報に於て実験的くる病白鼠、家兎、仔犬並びにくる病児に性ホルモンの投与を行い、その効果と血漿電解質及び Al-Pt 値に及ぼす影響を検討し、女性ホルモン Estradiol 投与は特に栄養正調性くる病に對し、治効作用を有する事を確認したので、これら実験動物の中最も治癒効果を認めた白鼠を用い、その治癒機転解明の一助として Ca 尿中排泄及び腸管からの Ca 吸収を検討したので報告する。

体重 30~40 g の白鼠にくる病食餌を与え、暗室にて4週間飼育して栄養正調性くる病（以下栄正恉と略す）及び栄養失調性くる病（以下栄失恉と略記す）に罹患せしめ、対照群、男性ホルモン投与群、女性ホルモン投与群に分ちて実験に供した。男性ホルモン（以下男性ホと略す）投与群は Testosterone 1 日 1 mg を、女性ホルモン（以下女性ホと略記す）投与群は Estradiol 1 日 0.1 mg を、4 週間毎日筋注し、投与前、投与後の 2 週後及び 4 週後の 3 回に亘りて 4 時間の食餌摂取量と排泄尿中の Ca 量を定量し、24 時間中の Ca 摂取量と尿中 Ca 排泄量を算出し、更にその差を吸収量として論じた。そしてくる病白鼠に性ホルモンを投与した場合の影響と Ca 吸収量及び尿中 Ca 排泄量を検討して次の結果を得た。

1) 骨 X 線所見上、対照群及び男性ホ投与群は栄正恉及び栄失恉共、性ホルモン投与 4 週後も治癒は全く認められなかつた。女性ホ投与群は栄正恉に於て女性ホ投与第 2 週後既にくる病治癒傾向が現われ、第 4 週後には全く治癒したが、栄失恉に於ては投与第 4 週後も殆んど治癒が見られなかつた。

2) 栄正恉及び栄失恉白鼠の対照群、男性ホ投与群及び女性ホ投与群に於て、性ホルモン投与の Ca 尿中排泄及び Ca 吸収に及ぼす影響については、各群の差及び一定傾向を見なかつた。

3) 栄正恉白鼠女性ホ投与群に於ては、女性ホ投与前に比して投与後 Ca 尿中排泄は減少せず、従つて Ca 吸収の増加は認められなかつた。而もくる病は治癒した。

4) 以上の成績から、女性ホルモン Estradiol のくる病治効作用は Ca 吸収及び Ca 尿中排泄の面から考察しても、D<sub>2</sub> のくる病治効作用とは相違し、むしろコーチゾンに類似している様に考えられる。

## 審 査 結 果 要 旨

著者の属する東北大学医学部小児科教室に於て、多年くる病に関する研究が行われつゝあるが最近数年間くる病と内分泌腺との干係を実験的並びに臨床的に検索して報告した。特にくる病と副腎皮質ホルモン「コーチゾン」とは密接な関係にある事実も次第に解明されて来た。このコーチゾンと類似の化学構造式を有する性ホルモンとくる病との関係を知らんとして、著者は次の様に実験を行つた。

幼若白鼠、家兎及び仔犬を夫々 D 欠乏食を以つて暗室内にて飼育し、栄養正調性及び栄養失調性くる病に罹患せしめ(約3週間乃至2ヶ月)以後 Estradiol-B (女性ホ) 1日 0.1 mg を或は Testosterone(男性ホ) 1日 1 mg を毎日4週間筋注して、くる病の治癒状況を観察すると共に、血漿電解質代謝及び Ca の吸収並びに尿中 Ca 排泄を追究した結果、次の成績を得た。

(1) 実験的白鼠、家兎並びに仔犬くる病に対して、女性ホルモンは特に栄養正調性くる病に明かな治効作用を示した。然し、男性ホルモンにはこの作用を見出せなかつた。治癒の証明は骨X線所見及び病理組織学的所見に拠つた。

(2) 女性ホルモンを投与し白鼠、家兎及び仔犬くる病が治癒に趣く経過中、血漿 Ca 値は殆んど変化しない。血漿 P 値(無機磷)は  $V D_2$  治療の場合の様に上昇して正常値に達することは殆んどなく低値のまゝである。之はコーチゾンによる治癒経過の場合とよく似て居る。

Al-pt はくる病発症と共に上昇し、女性ホルモンにより治癒に傾く時次第に減少して正常値に近づく。

(3) くる病児に女性ホルモンを投与すると上述の実験的くる病と同様に治癒に導く。その際の血漿 Ca, P 及び Al-pt 代謝は殆んど同様である。

(4) 他の血漿電解質 Na, K, Cl は殆んど変化しない。

(5) 栄養失調性くる病に対しては女性ホルモンの治効作用を認めなかつた。

(6) 栄養正調性くる病に女性ホルモンを投与しても Ca 吸収増加を認めず、尿中 Ca 排泄量は減少しない。

(7) 上述の実験成績から女性ホルモンが栄養正調性くる病に対する治効作用を証明し、その作用機転は  $D_2$  のそれとは異なりコーチゾンの場合と似て居る様である。